



Modulatie van celadhesie in het immuunsysteem door de intercellulaire adhesiemoleculen-1, -2 en -3

Samenvatting

Op 18 juni 2001 promoveerde Diederik A. Bleijs op het proefschrift getiteld:

'Modulation of cell adhesion in the immune system through ICAM -1, -2, and -3.'

Het onderzoek vond plaats aan het Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen onder leiding van promotor prof. dr. C.G. Figdor en co-promotor prof. dr. Y. van Kooyk.

Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen van het onderzoek samengevat.

(*Ned Tijdschr Allergie* 2002;5:227-229)

Inleiding

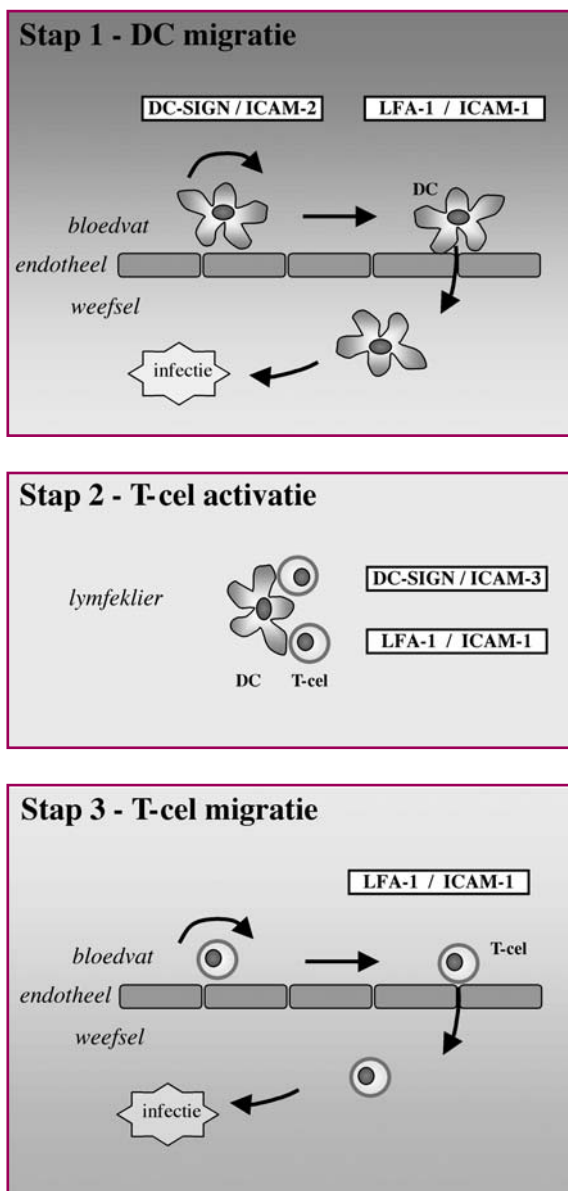
Adhesiemoleculen die verantwoordelijk zijn voor cel-celinteracties, zoals tussen dendritische cellen, T-cellen, maar ook endotheelcellen, spelen een cruciale rol in de regulatie van het immuunsysteem, hematopoïese, tumorprogressie, alsook AIDS pathologie. Dendritische cellen zijn de eerste immuuncellen die in contact komen met pathogenen bij een infectie. Antigenen worden door dendritische cellen efficiënt opgenomen en verwerkt waarna de cellen naar de lymfeklieren migreren om de antigenen te presenteren aan naïeve T-cellen. Vervolgens worden de T-cellen geactiveerd en migreren via de bloedbaan naar de plaats van infectie om de pathogenen te vernietigen. Deze celmigraties zijn strikt gecoördineerd door chemokinen en cytokinen in samenwerking met de expressie van adhesiemoleculen op de dendritische cel, T-cel en endotheel. De aanwezigheid en differentiële expressie van de intercellulaire adhesiemoleculen (ICAM) op onder andere endotheel en hun tegenstructuren op dendritische cellen (DC-SIGN) of T-cellen (LFA-1) verzorgen een centrale rol in migratie en T-celactivatie. Voor een goede immunoreactie is het dus belangrijk om te weten hoe adhesiemoleculen werken. Daarbij geeft een nauwkeuriger inzicht in de regulatie van adhesie nieuwe mogelijkheden voor therapieën tegen velerlei immuunziekten.

Promotieonderzoek

Het dynamische $\beta 2$ integrine LFA-1 komt onder meer voor op het celoppervlak van dendritische en T-cellen. LFA-1 bindt zeer sterk (hoge affiniteit) aan ICAM-1, minder goed aan ICAM-2 en zeer zwak aan ICAM-3. Activatie van LFA-1, door bijvoorbeeld triggering van de T-cel receptor, is noodzakelijk om zijn liganden te kunnen binden. Dit proces van LFA-1 signalering wordt 'inside-out' signalering genoemd. Het verhogen van de affiniteit van LFA-1 blijkt minder belangrijk te zijn voor de regulatie van adhesie in tegenstelling tot het clusteren van de LFA-1 moleculen (aviditeit) op het celoppervlak. LFA-1 werkt echter niet alleen als een adhesiemolecuul, maar ook als een signaleringsmolecuul. Het is bekend dat binding van ICAM-1 aan LFA-1 leidt tot diverse intracellulaire signalen zoals fosforylatie en secretie van cytokinen. Dit proces wordt 'outside-in' signalering genoemd. Activatie van de T-cel receptor in combinatie met ICAM-1 binding aan LFA-1 induceert voornamelijk het immuun-inhiberende cytokine IL-10, terwijl ICAM-2 en -3 het ontstekingsbevorderende cytokine TNF- α induceert. LFA-1 is dus in staat om onderscheid te maken tussen zijn drie verschillende liganden. Signalering door LFA-1 adhesie speelt mogelijk een belangrijke rol in reumatoïde artritis waarbij er een verstoorde balans bestaat tussen de productie van IL-10 en TNF- α .

ICAM-2 en ICAM-3 hebben niet alleen LFA-1 als receptor, maar ook het recentelijk geïdentificeerde C-type lectine DC-SIGN dat uitsluitend op dendri-

Promotie van
D.A. Bleijs



Figuur 1. Dendritische en T-celmigratie gereguleerd door de ICAMs. Als gevolg van een infectie worden dendritische cellen aangetrokken door cytokinen en chemokinen om door het endotheel te migreren in het weefsel (stap 1). Dendritische cellen rollen via de interactie tussen DC-SIGN op de dendritische cel met ICAM-2 op het endotheel. Uiteindelijk vindt er transendotheliale migratie plaats gemedieerd door LFA-1/ICAM-1. Op de plaats van infectie nemen de dendritische cellen antigenen op en migreren via de lymfgevaten naar de lymfeklieren. Hier worden naïeve T-cellen geactiveerd waarbij de initiële interactie tussen DC-SIGN en ICAM-3 plaatsvindt waarna LFA-1 op de T-cel het overneemt en bindt aan ICAM-1 op de dendritische cel (stap 2). De geactiveerde T-cellen migreren via de bloedvaten naar de plaats van infectie (stap 3). Het eerste contact van de T-cellen met endotheel vindt voornamelijk plaats door middel van selectines en $\beta 1$ integrinen, maar uiteindelijk zal de LFA-1/ICAM-1 interactie de T-cellen tot stoppen brengen. De gemigreerde T-cellen zullen uiteindelijk de pathogenen uitschakelen.

tische cellen voorkomt. Adhesietesten hebben laten zien dat DC-SIGN met hoge affiniteit bindt aan ICAM-2 en ICAM-3, maar niet aan ICAM-1. De relevantie van de DC-SIGN/ICAM-2 interactie is nader onderzocht in een *in vitro* studie waarbij cellen onder fysiologische stress (flow systeem) binden aan geïmmobiliseerd ligand. Op deze manier wordt dus de situatie in een bloedvat nagebootst. Het blijkt dat DC-SIGN onder flow alleen kan binden aan ICAM-2 dat hoog tot expressie komt op endotheel. Deze adhesie heeft tot gevolg dat de cellen via DC-SIGN op ICAM-2 gaan rollen voordat ze geheel tot stilstand komen en door het endotheel migreren. Dit suggereert een rol voor ICAM-2 bij de transendotheliale migratie van dendritische cellen naar een geïnfecteerd weefsel (Figuur 1).

Onder rustende condities, zoals deze voorkomen in de lymfeklier, kan DC-SIGN wel binden aan ICAM-3. In de lymfeklieren bevinden zich naïeve T-cellen met een hoge ICAM-3 expressie die geactiveerd kunnen worden door de dendritische cellen. Aangevoerd is dat de initiële interactie gemedieerd wordt door DC-SIGN. Pas daarna wordt LFA-1 op de T-cel geactiveerd waardoor verdere adhesie tussen DC en T-cel plaatsvindt door middel van LFA-1/ICAM-1.

Vervolgens migreren de geactiveerde T-cellen naar de plaats van infectie om de pathogenen te vernietigen. Allereerst dient er transendotheliale migratie plaats te vinden op een vergelijkbare manier als voor de dendritische cellen. Het zogenaamd rollen van T-cellen over het endotheel is afhankelijk van interacties met selectines en $\beta 1$ integrinen. LFA-1/ICAM-1 interacties worden pas belangrijk voor het stoppen van de T-cellen en de uiteindelijke migratie. Opmerkelijk is dat uit dit onderzoek duidelijk naar voren is gekomen dat LFA-1 ook in staat is om deel te nemen aan het rollen via interactie met ICAM-1. Door LFA-1 mutanten te creëren die verschillende stadia van LFA-1 aviditeit bezitten is aangetoond dat het cytoskelet evenals de aviditeit van cruciaal belang zijn voor deze rol interacties. Met andere woorden, LFA-1 bezit diverse fasen van aviditeit en dus adhesiekracht waardoor opvolgende subtiele veranderingen bijdragen aan het rollen en verder afremmen van de T-cel. Het transendotheliale migratie principe van (1) kortstondige labiele adhesiemomenten tussen de T-cellen en het endotheel, 'tetheren', (2) het rollen van de cellen over het endotheel, 'rolling', (3) het tot stilstand komen van de cellen, 'arrest' en tenslotte (4) de

- Met de resultaten die uit dit onderzoek naar voren zijn gekomen, zijn er nieuwe aanknopingspunten bekend geworden die van invloed kunnen zijn op de behandeling van immuungerelateerde ziekten, zoals reuma, kanker, astma maar ook voor orgaantransplantaties.
- De regulatie van LFA-1 is zeer complex en kan op meerdere manieren verstoord worden wat kan leiden tot een aanzet of versterking van bijvoorbeeld auto-immuunziekten. Interfereren met de adhesie tussen LFA-1 en ICAM-1 is een optie om het ontstekingsproces te remmen. Dit zou kunnen plaatsvinden door peptiden of antilichamen tegen LFA-1.
- Daarnaast is een goede balans van cytokinen uitermate belangrijk voor het correct functioneren van het immuunsysteem. Met name therapieën gericht op DC-SIGN zullen voor een belangrijke doorbraak zorgen in de preventie van AIDS, aangezien DC-SIGN ook in staat is om het gp120 envelop eiwit van HIV-1 te binden. Dus een fundamenteel begrip van de bindingkarakteristieken van de ICAMs aan LFA-1 en DC-SIGN is de basis voor verder klinisch onderzoek.

‘migratie’ door de endotheelwand is blijkbaar veel complexer dan voorheen gedacht.

Samengevat betekent dit dat migratie en adhesie van cellen in het immuunsysteem door zeer veel factoren gereguleerd worden, zoals fysiologische stress in het bloedvat, expressie van adhesiemoleculen, aviditeit stadia van bijvoorbeeld LFA-1 en de intrinsieke affiniteitsverschillen van LFA-1 en DC-SIGN voor de ICAMs.

Correspondentie-adres auteur:

Dr. D.A. Bleijs, coördinator van de subcommissie Medisch Veterinair en van de subcommissie Ingeperkt Gebruik van de Commissie Genetische Modificatie (COGEM)

Secretariaat Commissie Genetische Modificatie (COGEM)

Postbus 578

3720 AN Bilthoven

Tel.: 030-2742862

E-mail: rik.bleijs@cogem.net